

Samenvatting resultaten van klinische studie

Een studie die venetoclax vergelijkt met bendamustine (beide met rituximab) bij mensen met een type van langzaam groeiende bloed- en beenmergkanker, ook wel 'chronische lymfatische leukemie' of 'CLL' genoemd, die is teruggekeerd of niet langer meer reageert op medicijnen of eerdere behandeling

Zie het einde van de samenvatting voor de volledige titel van de studie.

Over deze samenvatting

Dit is een samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek (in dit document noemen we dit een 'studie'), geschreven voor:

- mensen in het algemeen en
- mensen die hebben deelgenomen aan de studie.

Deze samenvatting is gebaseerd op informatie die bekend was op het moment van dit schrijven.

De studie is gestart in maart 2014 en afgesloten in augustus 2022. Deze samenvatting is geschreven na afloop van de studie.

Eén enkele studie kan ons niet alles vertellen over de risico's en voordelen van een medicijn. Er zijn veel mensen nodig voor vele studies om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies met hetzelfde medicijn.

Dit betekent dat u geen beslissingen zou mogen nemen op basis van deze ene samenvatting. Voordat u beslissingen neemt over uw medicijn praat u best met uw dokter.

Inhoud van de samenvatting

1. Algemene informatie over deze studie
2. Wie heeft er deelgenomen aan deze studie?
3. Wat is er gebeurd tijdens de studie?
4. Wat waren de resultaten van de studie?
5. Wat waren de bijwerkingen?
6. Hoe heeft deze studie geholpen bij het onderzoek?
7. Zijn er plannen voor andere studies?
8. Waar kan ik meer informatie vinden?

Verklarende woordenlijst

- CLL = chronische lymfatische leukemie
- Refractair = wanneer de kanker niet meer reageert op de medicijnen
- Recidief = wanneer de kanker terugkomt zelfs na behandeling
- Beenmerg = sponsachtig weefsel dat zich in het midden van de meeste botten bevindt

Dank aan de mensen die hebben deelgenomen aan deze studie

De mensen die hebben deelgenomen, hebben de onderzoekers geholpen om een antwoord te geven op belangrijke vragen over chronische lymfatische leukemie en de bestudeerde medicijnen, namelijk 'venetoclax in combinatie met rituximab' en 'bendamustine in combinatie met rituximab'.

Belangrijke informatie over deze studie

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

- Deze studie werd uitgevoerd om twee combinaties van medicijnen te bekijken bij mensen met een type bloed- en beenmergkanker, ook wel 'chronische lymfatische leukemie' genoemd, en na te gaan hoe veilig deze medicijnen waren.

Welke medicijnen werden bestudeerd en wie heeft er deelgenomen?

- In deze studie werd de mensen een medicijn met de naam 'venetoclax' toegediend samen met een medicijn met de naam 'rituximab' of een medicijn met de naam 'bendamustine' samen met 'rituximab'. Het toeval besliste welke combinatie van medicijnen elke persoon kreeg toegediend.
- Deze studie omvatte 389 mensen in 20 landen.

Wat waren de resultaten?

- De voornaamste bevinding was dat het bij mensen die venetoclax met rituximab namen langer duurde voordat de kanker terugkwam dan bij mensen die bendamustine met rituximab namen.
- Bij 52% van de mensen (101 van de 194 mensen) die venetoclax met rituximab namen was er minstens één ernstige bijwerking, in vergelijking met ongeveer 45% van de mensen (84 van de 188 mensen) die bendamustine met rituximab namen.

1. Algemene informatie over deze studie

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Een type kanker dat het bloed en beenmerg aantast, ook wel 'chronische lymfatische leukemie' of 'CLL' genoemd is nog steeds niet te genezen, zelfs niet met steeds betere medicijnen in de loop der jaren. Rituximab met bendamustine is een standaardmedicijn voor CLL. CLL komt vaak terug na behandeling met medicijnen (met andere woorden, recidief is) en het gebeurt ook dat de kanker niet meer reageert op het medicijn (met andere woorden, refractair is). Dit betekent dat we nieuwe medicijnen nodig hebben die anders werken om mensen te helpen bij wie de CLL recidief of refractair is.

Wat waren de onderzoeksmedicijnen?

Deze studie bestudeerde twee medicijnen:

- Venetoclax samen met rituximab (de nieuwe behandelingscombinatie)
- Bendamustine samen met rituximab

Venetoclax

- We spreken dit uit als 'ven – et – oh – klaks'.
- Een eiwit ('B-cel lymfoom-2' of 'BCL-2 genoemd') helpt kankercellen beschermen tegen vernietiging door het lichaam.
- De werking van venetoclax bestaat erin dat het zich bindt aan BCL-2 waardoor het lichaam van de persoon de kankercellen kan vernietigen.

Rituximab

- We spreken dit uit als 'ruh – tuhx – suh – mab'.
- Dit is een type medicijn dat het immuunsysteem helpt om eiwitten op de kankercellen te herkennen.
- Rituximab kan de werking van andere medicijnen die kankercellen vernietigen, versterken.

Bendamustine

- We spreken dit uit als 'ben – da – muss – teen'.
- Dit is een medicijn dat kankercellen vernietigt, ook wel 'chemotherapie' of 'chemo' genoemd.
- Dit betekent dat de kankercellen zich niet kunnen delen in nieuwe cellen zodat dat kanker ook niet kan groeien.

Wat wilden de onderzoekers ontdekken?

- Onderzoekers voerden deze studie uit om venetoclax en rituximab te vergelijken met bendamustine en rituximab, om na te gaan hoe goed venetoclax met rituximab werkte (zie hoofdstuk 4 "Wat waren de resultaten van de studie?").
- Ze wilden ook nagaan hoe veilig de medicijnen waren door te controleren hoeveel mensen last hadden van bijwerkingen en hoe ernstig deze waren wanneer ze elk van deze combinaties van medicijnen namen tijdens deze studie (zie hoofdstuk 5 "Wat waren de bijwerkingen?").

De belangrijkste vraag die onderzoekers wilden beantwoorden was:

1. Bij hoeveel mensen verslechterde de kanker en hoeveel tijd verliep er tussen de start van de studie en het moment dat de kanker verslechterde?

Andere vragen waarop die onderzoekers een antwoord zochten waren:

2. Hoeveel mensen zijn er gestart met een nieuw anti-CLL-medicijn?
3. Hoeveel mensen zijn er overleden?

Welk soort studie was dit?

Deze studie was een 'Fase 3'-studie. Dit betekent dat venetoclax vóór deze studie was getest bij een kleiner aantal mensen met CLL. In deze studie namen een groter aantal mensen met CLL ofwel venetoclax met rituximab of bendamustine met rituximab. De bedoeling hiervan was om meer te weten te komen over de bijwerkingen van venetoclax met rituximab. Ook werd nagegaan of venetoclax met rituximab werkzaam was om de hoeveelheid kanker in het lichaam te veranderen of mensen met CLL hielp te herstellen van kanker tijdens de studie. Nadien kan worden beslist of de combinatie van medicijnen kan worden goedgekeurd zodat dokters ze aan hun patiënten kunnen geven.

De studie was 'gerandomiseerd'. Dit betekent dat het toeval besliste welke medicijnen elke persoon in de studie zou krijgen, net zoals je een muntstuk opgooit. Door willekeurig te kiezen welk medicijn mensen nemen, is het waarschijnlijker dat het type mensen in beide groepen (bijvoorbeeld leeftijd, ras) een vergelijkbare mix zal zijn. Afgezien van de exacte medicijnen die in elke groep werden getest, was de manier waarop mensen werden verzorgd dezelfde tussen de groepen.

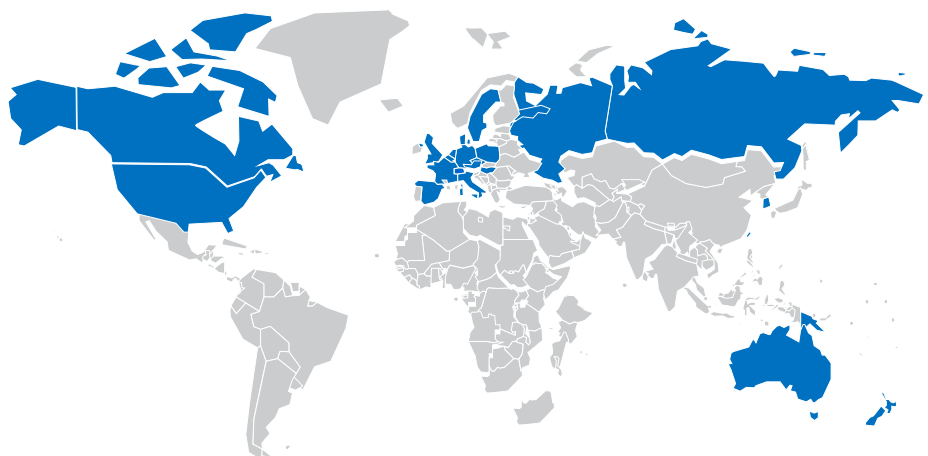
Dit was een 'open label'-studie. Dit betekent dat zowel de mensen die deelnamen aan de studie en de onderzoeksartsen wisten welke onderzoeksmedicijnen de mensen namen.

Wanneer en waar vond de studie plaats?

De studie is gestart in maart 2014 en afgesloten in augustus 2022. Deze samenvatting is geschreven na afloop van de studie.

De studie vond plaats in 111 centra, in 20 landen in Noord-Amerika, Oceanië, Europa en Azië. De volgende kaart geeft weer in welke landen de studie plaatsvond.

- Australië
- Oostenrijk
- België
- Canada
- Tsjechië
- Denemarken
- Frankrijk
- Duitsland
- Hongarije
- Italië
- Nieuw-Zeeland
- Polen
- Republiek Korea
- Russische federatie
- Spanje
- Zweden
- Taiwan
- Nederland
- Verenigd Koninkrijk
- Verenigde Staten



2. Wie heeft er deelgenomen aan deze studie?

Aan deze studie hebben 389 mensen met CLL deelgenomen.

De mensen die hebben deelgenomen aan de studie, waren 18 jaar of ouder. 287 van de 389 mensen (74%) waren mannen en 102 van de 389 mensen (26%) waren vrouwen.

Mensen konden aan de studie deelnemen indien:

- Ze CLL hadden die was teruggekomen of niet meer reageerde op medicijnen.
- Ze eerder al 1 tot 3 keer behandeld waren voor CLL, waaronder minstens eenmaal met chemotherapie.
- Ze een Eastern Cooperative Oncology Group (ook bekend als een ECOG)-prestatiescore hadden van 1 of 0, wat betekent dat ze activiteiten net zo goed, of bijna net zo goed konden uitvoeren als voordat ze hun ziekte hadden.
- De werking van hun nieren en lever goed was.

Mensen konden niet aan de studie deelnemen indien:

- Ze eerder al gezonde bloedvormende cellen van een donor hadden ontvangen, ook wel 'allogene stamceltransplantatie' genoemd.
- Hun CLL zich had omgezet in kanker van de lymfeklieren, het zogenoemde 'agressief non-Hodgkinlymfoom'.
- Ze een ander type kanker hadden naast CLL.
- Ze eerder werden behandeld met venetoclax of een antikankermedicijn binnen de 28 dagen vóór hun deelname aan de studie.

3. Wat is er gebeurd tijdens de studie?

Tijdens de studie werden de mensen geselecteerd om een van de twee medicijnen te krijgen. De medicijnen werden willekeurig geselecteerd, door een computer.

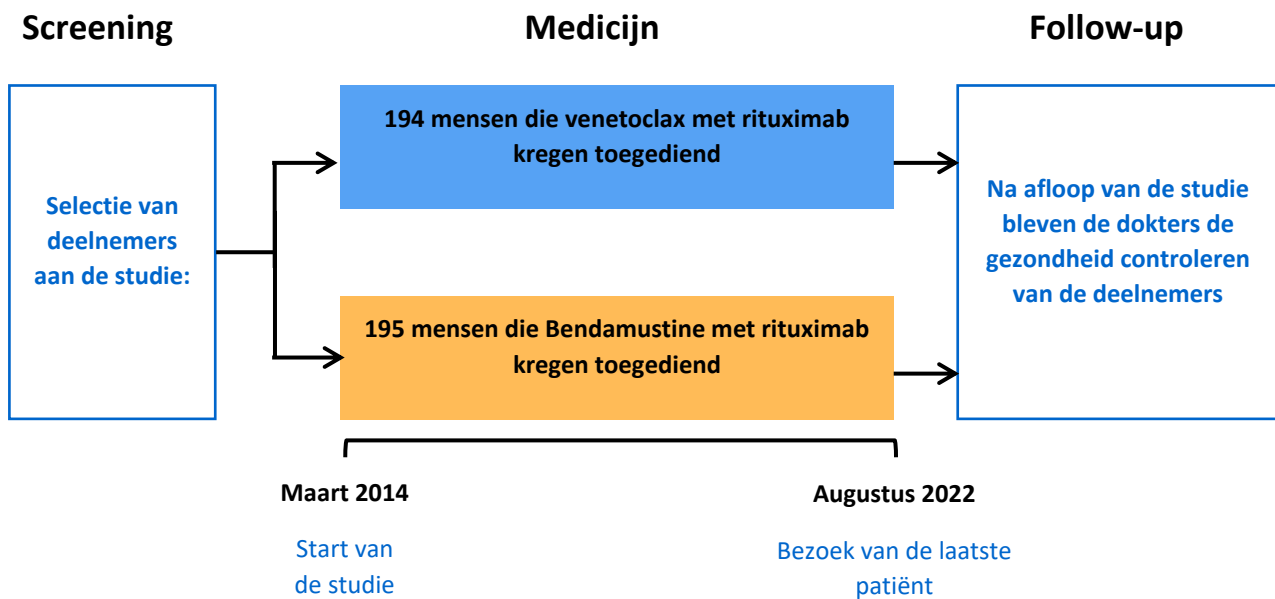
De medicijnen in deze studie werden in 'behandelingscycli' toegediend. Elke behandelingscyclus voor deze studie duurde 28 dagen en in totaal waren er 6 behandelingscycli.

De medicijn groepen waren:

- **Groep A: venetoclax gecombineerd met rituximab** – venetoclax dagelijks als tablet ingenomen via de mond en rituximab via een infuus in een ader op dag 1 van elke behandelingscyclus.
- **Groep B: bendamustine gecombineerd met rituximab** – bendamustine via een infuus in de ader op dag 1 en 2 van elke behandelingscyclus en rituximab via een infuus in een ader op dag 1 van elke behandelingscyclus.

De mensen bleven de medicijnen ontvangen totdat ze te veel bijwerkingen kregen, hun ziekte verslechterde of totdat ze de studie verlieten om andere omschreven redenen. Aan het einde van de studie mochten patiënten uit beide groepen die medicijnen nodig hadden, opnieuw worden behandeld en venetoclax met rituximab nemen.

Het studie-organisatieschema hieronder geeft meer informatie over wat er gebeurde tijdens de studie.



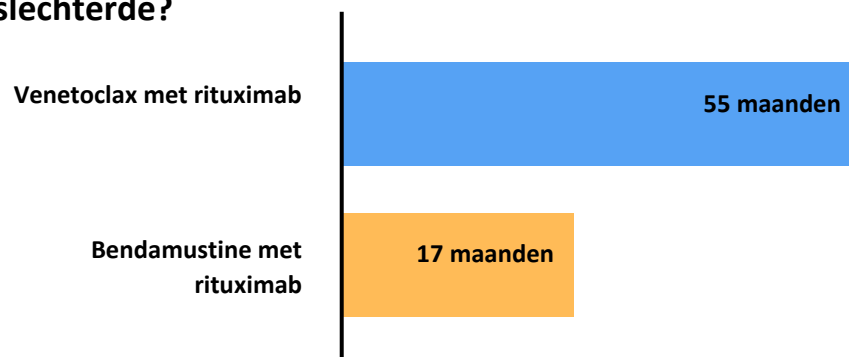
4. Wat waren de resultaten van de studie?

Vraag 1: Bij hoeveel mensen verslechterde de kanker en hoeveel tijd verliep er tussen de start van de studie en het moment dat de kanker verslechterde?

Onderzoekers keken naar verschillende kenmerken die erop wezen dat de kanker van mensen verslechterde.

- In de groep venetoclax met rituximab verslechterde de kanker bij 136 van de 194 mensen (70%). Dit gebeurde ongeveer 55 maanden na de start van de studie.
- In de groep bendamustine met rituximab verslechterde de kanker bij 173 van de 195 mensen (89%). Dit gebeurde ongeveer 17 maanden na de start van de studie.

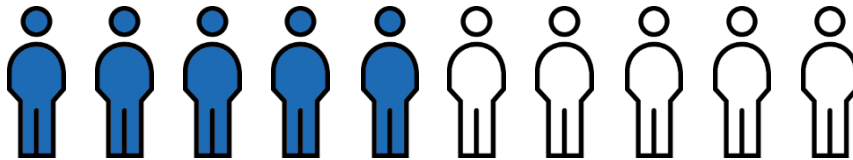
Hoelang duurde het voordat de kanker van de mensen verslechterde?



Vraag 2: Hoeveel mensen zijn er gestart met een nieuw anti-CLL-medicijn?

Een ander deel informatie dat de onderzoekers hebben verzameld was hoeveel mensen moesten starten met een nieuw anti-CLL-medicijn voor hun kanker en moesten stoppen met een van de medicijncombinaties in deze studie.

- In de groep venetoclax met rituximab startte ongeveer 49% van de mensen met een nieuw medicijn tegen het einde van de studie.
- In de groep bendamustine met rituximab startte ongeveer 67% van de mensen met een nieuw medicijn tegen het einde van de studie.



Ongeveer 5 op de 10 mensen (49%) startte met een nieuw anti-CLL-medicijn in de groep venetoclax met rituximab



Ongeveer 7 op de 10 mensen (67%) startte met een nieuw anti-CLL-medicijn in de groep bendamustine met rituximab

Vraag 3: Hoeveel mensen zijn er overleden?

De onderzoekers gingen ook na hoeveel mensen overleden tijdens de studie.

- In de groep venetoclax met rituximab overleden 26 van de 194 mensen (13%).
- In de groep bendamustine met rituximab overleden 28 van de 195 mensen (14%).

Dit hoofdstuk geeft alleen de belangrijkste resultaten van deze studie aan. U kunt informatie over alle andere resultaten vinden op de websites aan het einde van deze samenvatting (zie hoofdstuk 8).

5. Wat waren de bijwerkingen?

Bijwerkingen zijn medische problemen (bijvoorbeeld een misselijk gevoel) die zich voordoen tijdens de studie.

- Ze worden in deze samenvatting beschreven omdat de onderzoeksarts van mening is dat de bijwerkingen gerelateerd zijn aan de medicijnen in de studie.
- Niet alle mensen in deze studie hadden last van dezelfde bijwerkingen.
- Bijwerkingen kunnen mild zijn tot zeer ernstig en kunnen verschillen van persoon tot persoon.

Het is belangrijk om weten dat de hier genoemde bijwerkingen afkomstig zijn van deze ene studie. Bijgevolg is het mogelijk dat de bijwerkingen die hier worden genoemd verschillen van de bijwerkingen die te zien waren in andere studies of die dat vermeld zijn op de bijsluiters van de medicijnen.

In de volgende hoofdstukken worden ernstige en meest voorkomende bijwerkingen opgesomd.

Ernstige bijwerkingen

Een bijwerking wordt 'ernstig' beschouwd als ze levensbedreigend is, verzorging in een ziekenhuis vereist of blijvende problemen veroorzaakt.

In de groep bendamustine met rituximab werd met 7 mensen in het bijwerkingenverslag geen rekening gehouden omdat ze geen geldige dosis van het medicijn kregen. Bijna 5 op de 10 mensen (48%) had last van minstens één ernstige bijwerking. Ongeveer 52% van de mensen die venetoclax met rituximab namen, had last van een ernstige bijwerking in vergelijking met ongeveer 45% van de mensen die bendamustine met rituximab namen.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen worden weergegeven in de volgende tabel. Dit zijn de meest voorkomende ernstige bijwerkingen die zich in beide medicijn groepen voordeden bij 10% van de mensen in elk van de medicijn groepen. Sommige mensen hadden last van meer dan één bijwerking. Dit betekent dat ze in meer dan één rij in de tabel worden geregistreerd.

De meest ernstige bijwerkingen gerapporteerd tijdens deze studie	Mensen die venetoclax met rituximab namen (194 mensen in totaal)	Mensen die bendamustine met rituximab namen (188 mensen in totaal)
Infecties en infestaties	21% (41 van de 194)	24% (45 van de 188)
Problemen met bloed en andere lichaamsvloeistoffen zoals 'lymfevloeistof'	10% (19 van de 194)	15% (28 van de 188)
Ongecontroleerde groei van cellen of weefsels - niet-cancereus, canceus en niet-gespecificeerd	11% (22 van de 194)	9% (16 van de 188)

Er waren enkele mensen in de studie die overleden als gevolg van de bijwerkingen die mogelijk verband hielden met een van de onderzoeksmedicijnen. Meer bepaald:

- 18 van de 194 mensen (9%) in de groep venetoclax met rituximab.
- 17 van de 188 mensen (9%) in de groep bendamustine met rituximab.

Tijdens de studie besloten sommige mensen om hun medicijn niet langer in te nemen vanwege de bijwerkingen:

- In de groep venetoclax met rituximab stopten 37 van de 194 mensen (19%) met het innemen van hun medicijn.
- In de groep bendamustine met rituximab stopten 18 van de 188 mensen (10%) met het innemen van hun medicijn.

Meest voorkomende bijwerkingen

Tijdens deze studie hadden 9 op de 10 mensen (89%) last van een bijwerking waarvan werd vermoed dat ze verband hield met de onderzoeksmedicijnen. Ongeveer 88% van de mensen die venetoclax met rituximab namen, had last van een bijwerking waarvan werd vermoed dat ze verband hield met de onderzoeksmedicijnen, in vergelijking met de ongeveer 90% van de patiënten die bendamustine met rituximab namen

De meest voorkomende bijwerkingen worden weergegeven in de volgende tabel. Dit zijn de meest voorkomende bijwerkingen die zich in beide medicijn groepen voordeden bij 10% van de mensen in elk van de medicijn groepen. Sommige mensen hadden last van meer dan één bijwerking. Dit betekent dat ze in meer dan één rij in de tabel worden geregistreerd.

In de groep bendamustine met rituximab werd met 7 mensen in het bijwerkingenverslag geen rekening gehouden omdat ze geen geldige dosis van het medicijn kregen.

De meest voorkomende bijwerkingen die vermeld zijn in deze studie	Mensen die venetoclax met rituximab namen (194 mensen in totaal)	Mensen die bendamustine met rituximab namen (188 mensen in totaal)
Laag niveau van de witte bloedcellen	23% (44 van de 194)	24% (45 van de 188)
Infusie-gerelateerde reactie	9% (17 van de 194)	23% (43 van de 188)
Koorts	2% (4 van de 194)	12% (22 van de 188)
Laag niveau van de bloedcelfragmenten die het bloed helpen stollen, de zogenaamde 'bloedplaatjes'	1% (2 van de 194)	13% (24 van de 188)

Andere bijwerkingen

Over alle andere bijwerkingen (die niet zijn weergegeven in de hoofdstukken hierboven) vindt u informatie op de websites aan het einde van deze samenvatting – zie hoofdstuk 8 .

6. Hoe heeft deze studie geholpen bij het onderzoek?

De hier gepresenteerde informatie is van één enkele studie van 389 mensen met CLL. Deze resultaten hebben de onderzoekers meer geleerd over CLL die is teruggekomen of niet meer reageert op medicijnen, en hoe de combinatie van venetoclax met rituximab kan worden gebruikt om CLL te behandelen.

In deze studie duurde het bij mensen die venetoclax met rituximab namen langer voordat de kanker verslechterde dan bij mensen die bendamustine met rituximab namen. Er waren minder mensen die venetoclax met rituximab namen en moesten starten met een nieuw anti-CLL-medicijn dan mensen die bendamustine met rituximab namen. De bijwerkingen van venetoclax met rituximab waren vergelijkbaar met de ervaringen van mensen die de medicijnen afzonderlijk namen in andere studies.

Eén enkele studie kan ons niet alles vertellen over de risico's en voordelen van een medicijn. Er zijn veel mensen nodig voor vele studies om alles te weten te komen wat we moeten weten. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies met hetzelfde medicijn.

- **Dit betekent dat u geen beslissingen zou mogen nemen op basis van deze ene samenvatting. Voordat u beslissingen neemt over uw medicijn praat u best met uw dokter.**

7. Zijn er plannen voor andere studies?

Op het moment dat deze samenvatting wordt geschreven, zijn er geen verdere studies van venetoclax met rituximab gepland.

8. Waar kan ik meer informatie vinden?

U kunt meer informatie over deze studie vinden op de hieronder vermelde websites:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02005471>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002110-12/results>

Als u graag meer te weten komt over de resultaten van deze studie, luidt de volledige titel van het meest recente wetenschappelijke artikel "[Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab](#)". De auteurs van het wetenschappelijk artikel zijn John F. Seymour, Thomas J. Kipps, Barbara F. Eichhorst, James D'Rozario, Carolyn J. Owen en anderen. Het artikel werd gepubliceerd in 2022, in het wetenschappelijk tijdschrift 'Blood', volume nummer 140, op pagina's 839 tot 850

Bijkomende wetenschappelijke artikels over deze studie zijn [Kater et al., \(2020\)](#), [Kater et al., \(2019\)](#), and [Seymour et al., \(2018\)](#).

Met wie kan ik contact opnemen als ik vragen heb over deze studie?

Als u verder nog vragen heeft na het lezen van deze samenvatting:

- Bezoek het ForPatients-platform en vul het contactformulier in – <https://forpatients.roche.com/en/trials/cancer/leukemia/a-study-to-evaluate-the-benefit-of-venetoclax-plus-ritu-04186.html>
- Neem contact op met een vertegenwoordiger in uw lokale Roche-kantoor.

Als u deel heeft genomen aan deze studie en nog vragen heeft over de resultaten:

- Praat met uw onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel in het ziekenhuis of de kliniek waar het onderzoek werd uitgevoerd.

Als u vragen heeft over uw eigen medicijn:

- Praat met de dokter die verantwoordelijk is voor uw medicijn.

Wie organiseerde en financierde deze studie?

De studie werd georganiseerd en gefinancierd door F. Hoffmann-La Roche Ltd die hun hoofdkantoor hebben in Basel, Zwitserland. Venetoclax wordt ontwikkeld door Genentech, Inc., dat deel uitmaakt van de Roche-groep, en AbbVie. Binnen de VS wordt het gezamenlijk op de markt gebracht door Genentech, Inc. en AbbVie en buiten de VS gecommercialiseerd door AbbVie.

De volledige titel van de studie en andere identificerende informatie

De volledige titel van deze studie is: "[A Study to Evaluate the Benefit of Venetoclax Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia \(CLL\) \(MURANO\)](#)". (Een studie om de voordelen van venetoclax met rituximab te vergelijken met bendamustine met rituximab bij deelnemers met recidieve of refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) (MURANO))

De studie is bekend als 'MURANO'.

- Het protocolnummer voor deze studie is: GO28667.
- The ClinicalTrials.gov identificatiecode voor deze studie is: NCT02005471.
- Het EudraCT-nummer voor deze studie is: 2013--002110 -12.